

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P174702PC-La	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.12.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06.12.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/11, C12N9/12, A61K48/00		
Anmelder TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - I ☒ Grundlage des Bescheids
 - II ☐ Priorität
 - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 06.07.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.04.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Weigl, M Tel. +49 89 2399-7518 

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-29 in der ursprünglich eingereichten Fassung

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

1-3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-27 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/5-5/5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114

- ☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 13-27 (with respect to IA)

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 2,4,6-27 |
| | Nein: Ansprüche 1,3,5 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche none |
| | Nein: Ansprüche 1-27 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-12 |

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE 03/04114**

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114

Zu Punkt III**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 13-27 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung****1. Gegenstand der Anmeldung**

Die vorliegende Anmeldung stellt Antisense Konstrukte gegen die katalytische Untereinheit der humanen Telomerase Reverse Transkriptase (hTERT) bereit. Als geeignete Zielbereiche werden auf der hTERT mRNA zwei Abschnitte (Nukleotide 2176-2250 und 2296-2393) identifiziert.

2. Dokumente

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 01/88198 A (MONIA BRETT P ; FREIER SUSAN M (US); GAARDE WILLIAM A (US); ISIS PHARM) 22. November 2001 (2001-11-22)
- D2: WO 99/50279 A (LINGNER JOACHIM ; ANDREWS WILLIAM H (US); CECI THOMAS R (US); MORIN GR) 7. Oktober 1999 (1999-10-07)
- D3: SCHINDLER ASCAN ET AL: "Human telomerase reverse transcriptase antisense treatment downregulates the viability of prostate cancer cells in vitro" INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, Bd. 19, Nr. 1, Juli 2001 (2001-07), Seiten 25-30, XP002288420 ISSN: 1019-6439

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114

- D4: ZHANG Y ET AL: "Effect of antisense hTERT mRNA oligodeoxynucleotide on telomerase activity of leukemic cells" CELL BIOLOGY INTERNATIONAL, Bd. 26, Nr. 5, Mai 2002 (2002-05), Seiten 427-431, XP002288421 ISSN: 1065-6995
- D5: KOGA S ET AL: "Treatment of bladder cancer cells in vitro and in vivo with 2-5A antisense telomerase RNA" GENE THERAPY, Bd. 8, Nr. 8, April 2001 (2001-04), Seiten 654-658, XP002288422 ISSN: 0969-7128
- D6: SARETZKI GABRIELE ET AL: "Ribozyme-mediated telomerase inhibition induces immediate cell loss but not telomere shortening in ovarian cancer cells" CANCER GENE THERAPY, Bd. 8, Nr. 10, Oktober 2001 (2001-10), Seiten 827-834, XP002288423 ISSN: 0929-1903
- D7: YOKOYAMA YASUHIRO ET AL: "The 5'-end of hTERT mRNA is a good target for hammerhead ribozyme to suppress telomerase activity" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 273, Nr. 1, 24. Juni 2000 (2000-06-24), Seiten 316-321, XP002288424 ISSN: 0006-291X
- D8: SCHERR MICHAELA ET AL: "RNA accessibility prediction: A theoretical approach is consistent with experimental studies in cell extracts" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, Bd. 28, Nr. 13, 1. Juli 2000 (2000-07-01), Seiten 2455-2461, XP002288425 ISSN: 0305-1048
- D9: PATZEL V ET AL: "A theoretical approach to select effective antisense oligodeoxyribonucleotides at high statistical probability" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, Bd. 27, Nr. 22, 15. November 1999 (1999-11-15), Seiten 4328-4334, XP002134406 ISSN: 0305-1048
- D10: WHITE LAURA K ET AL: "Telomerase inhibitors" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, Bd. 19, Nr. 3, März 2001 (2001-03), Seiten 114-120, XP002288426 ISSN: 0167-7799
- D11: KRAEMER KAI ET AL: "Antisense-mediated hTERT inhibition specifically reduces the growth of human bladder cancer cells." CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. 1 SEP 2003, Bd. 9, Nr. 10 Pt 1, 1. September 2003 (2003-09-01), Seiten 3794-3800, XP002288427 ISSN: 1078-0432

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114

Bei Dokument D11 handelt es sich um ein P,X-Dokument. Dieses Dokument stellt relevanten Stand der Technik für den gegenwärtigen Anspruch 1 dar, da keine Stütze in den Prioritätsdokumenten für die zwei Zielsequenzbereiche von 2176 bis 2250 und von 2296 bis 2393 gefunden werden konnte.

3. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

- 3.1 P,X-Dokument D11 offenbart mehrere Antisense-Oligonukleotide (AS-ODN), welche mit den in Anspruch 1 definierten Zielbereichen interagieren (siehe Tabelle 1 von D11). Da Anspruch 1 keine Priorität genießt (siehe oben), ist Anspruch 1 somit nicht neu im Licht von D11.
- 3.2 Gemäß Anspruch 3 kann der Zielsequenzbereich der interagierenden Polynukleotide modifiziert sein (und zwar durch Addition, Amplifikation, Inversion, Missense-Mutation, Nonsense-Mutation, Punktmutation, Deletion und/oder Substitution). Das Ausmaß dieser Modifikation ist nicht limitiert, so dass im Grunde **jede erdenkliche** Sequenz als Zielsequenzbereich angesehen werden kann (da sie durch die genannten Modifikationen aus den in Anspruch 1 definierten Zielsequenzen abgeleitet werden kann). Somit fällt auch jede erdenkliche Polynukleotidsequenz welche spezifisch mit einer beliebigen anderen mRNA interagiert (wie z. B. die Antisense- und Ribozym-Konstrukte aus Dokumenten D1-D7) in den Umfang von Anspruch 3. Daraus folgt, dass der Gegenstand von Anspruch 3 nicht neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT ist.
- 3.3 Ein ähnlicher Einwand trifft auf Anspruch 5 zu, welcher sich auf ein Derivat eines Nukleinsäurekonstruktes bezieht. Da weder die Art noch das Ausmass der Derivatisierung näher definiert sind, können auch Polynukleotide mit geänderter Sequenz als Derivate im Sinne des Anspruches definiert werden. Wiederum können daher z. B. die Konstrukte aus Dokumenten D1-D7 als neuheitsschädlich angesehen werden.

4. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- 4.1 Als nächster Stand der Technik werden Dokumente angesehen, welche bereits Antisense- oder Ribozym-Konstrukte gerichtet gegen die hTERT mRNA beschreiben

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114

(d.h. Dokumente D1-D4, D6 und D7).

Ausgehend von diesem Stand der Technik ist das von der gegenwärtigen Anmeldung gelöste Problem die Identifizierung von besonders geeigneten Sequenzabschnitten (innerhalb der hTERT mRNA), welche zur Bereitstellung von effizienteren Antisense (o. ä.) Konstrukten führt.

Jedoch waren dem Fachmann zum Zeitpunkt der Anmeldung Methoden bekannt, mit denen Sekundärstrukturen von RNA-Molekülen erfolgreich vorhergesagt werden konnten. Somit können zugängliche Abschnitte in diesen Molekülen verlässlich identifiziert werden (siehe z. B. D8 und D9).

Demnach kann in der Identifizierung solcher Abschnitte **innerhalb der hTERT mRNA** keine erfinderische Tätigkeit gesehen werden, so dass der Gegenstand der Ansprüche 1-12 nicht erfinderisch ist (er ist nicht mehr als eine Kombination der Lehren aus D1-D7 einerseits und D8/D9 andererseits).

Weiterhin wurden gegen hTERT gerichtete Antisense-Oligonukleotide bereits in therapeutischem Kontext beschrieben (siehe D3, D4 und D6), so dass auch Ansprüche 13-27 einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT entbehren.

- 4.2 Der Anmelder wird weiterhin darauf hingewiesen, dass der beanspruchte technische Effekt (**verbesserte** Antisense Konstrukte) nicht über den gesamten Umfang von Anspruch 1 erreicht wird. So wird z.B. aus Abbildung 2 ersichtlich, dass AS-ODN Ast2186 ähnlich moderate Effizienz aufweist wie Antisense-Konstrukte aus anderen Regionen der hTERT mRNA.

5. Weitere Mängel der Anmeldung

5.1 Ausreichende Offenbarung (Artikel 5 PCT)

Anspruch 1 bezieht sich auf alle erdenklichen Polynukleotide, welche mit den definierten Zielsequenzen spezifisch interagieren. Da eine strukturelle

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04114

Charakterisierung dieser Polynukleotide ausbleibt, ist für den Fachmann mit Ausnahme der Antisense- und Ribozym-Konstrukte nicht klar, wie solche Polynukleotide beschaffen sind (was sind ihre Bestandteile, Sequenz etc.). Dies widerspricht den Anforderungen von Artikel 5 PCT.

5.2 Klarheit (Artikel 6 PCT)

Die Anmeldung erfüllt aus folgenden Gründen nicht die Anforderungen von Artikel 6 PCT:

- a) Anspruch 1 bezieht sich auf Zielsequenzbereiche 2176 bis 2250 und 2296 bis 2393 gemäß der Accession Number AF015950. Jedoch wird nicht spezifiziert, welcher Datenbank diese Accession Number entstammt (GenBank, EMBL?). Des weiteren ist nicht klar, worauf sich die Zahlen beziehen (Nukleotidpositionen, Codons??).
- b) Die Länge der Polynukleotide ist gänzlich undefiniert.
- c) Für Zielsequenzbereiche 2183-2205 und 2324-2346 (Anspruch 2) besteht keine ausreichende Stütze in der Beschreibung. Für beide Bereiche existieren keine experimentellen Daten (siehe Abbildungen) und es wird auch nicht plausibel gemacht, warum gerade diese Unterbereiche ausgewählt werden sollten. Insbesondere 2183-2205 scheint auf Grund von Abbildung 2 keine besonders geeignete Zielsequenz zu sein (vergleiche das benachbarte ASt2186).